

**DIGITOITUJEN HISTOLOGISTEN NÄYTELASIEN
LAATUKRITEERIT JA VAIKUTUS TEKOÄLYN
KÄYTTÖÖNOTTOON**

Narratiivinen kirjallisuuskatsaus

Enlund Jenna & Liukkonen Saku
Opinnäytetyö AMK
Kevät 2025
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Oulun ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Oulun ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Tekijät: Jenna Enlund & Saku Liukkonen

Opinnäytetyön otsikko: Digitoitujen histologisten näytelasien laatukriteerit ja vaikutus tekoälyn käyttöönottoon

Työn ohjaajat: Jaana Hoffren & Ulla-Maija Voutilainen

Työn valmistumislukukausi ja -vuosi: Kevät 2025

Sivumäärä: 34 + 2 liitettä

Opinnäytetyön tavoitteena oli koota kirjallisuuskatsauksen avulla digitoitujen histologisten näytelasien laatukriteereitä, skannaukseen liittyviä ongelmia sekä näiden vaikutusta tekoälyn käyttöönottoon histologisessa prosessissa. Useimmissa patologian laboratorioissa on siirrytty histologisten näytelasien digitoimiseen, joka asettaa entistä tiukemmat laatuvaatimukset histologiselle näytteelle. Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli kerätä yhteen histologisen prosessin sekä digitoinnin aikana ilmeneviä laatupoikkeamia alan opiskelijoille sekä aiheesta kiinnostuneille.

Opinnäytetyön menetelmänä käytettiin narratiivista yleiskatsausta, jossa tiedonhakuun käytetyt sähköiset tietokannat olivat PubMed, ScienceDirect Elsevier, Oula-Finna sekä Finna. Dokumentoitua kirjallisuushakua ohjasi tutkimuskysymykset sekä edeltävästi määritellyt hakusanat ja aikarajoitukset. Kriteereistä voitiin poiketa, mikäli aineisto oli tarkoituksenmukaista.

Kirjallisuuskatsauksessa tulee esiin digitoitujen näytelasien laatupoikkeamien ja laadun vaihtelun tuomat haasteet digitaalisessa kuva-analyysissä sekä patologisanatomisen diagnoosin antamisessa perinteiseen valomikroskoopin käyttöön verrattuna. Laatutekijät vaikuttavat myös lasiskannereiden toimintaan sekä digitoitujen WSI-tiedostojen kokoon ja säilytyskustannuksiin. Näytelasien valmistusprosessin tuoman laadun vaihtelun lisäksi eri valmistajien lasiskannerien ominaisuuksissa on eroja.

Kirjallisuuskatsaus vahvistaa laadukkaan WSI-kuvan olevan edellytys digipatologian käyttöönotolle sekä tekoälysovellusten integraatiolle klinisen patologian alalla. Digipatologian kehityskohteina ovat WSI-kuvien yhtenäistäminen sekä riittävän monipuolinen otanta, joita tarvitaan koneoppimismallien kehitykseen.

ABSTRACT

Oulu University of Applied Sciences
Degree Program in Biomedical Laboratory Science

Authors: Jenna Enlund & Saku Liukkonen

Title of thesis: The quality criteria for digitized histological slide specimens and their impact on the adoption of artificial intelligence.

Supervisors: Jaana Hoffren & Ulla-Maija Voutilainen

Term and year when the thesis was submitted: Spring 2025

Number of pages: 34 + 2 appendices

This thesis aimed to compile the quality criteria for digitized histological glass slides through a literature review, problems related to scanning, and their impact on implementing artificial intelligence in the histological process.

The method used to do the thesis with was a narrative overview, where the electronic databases used for information search were PubMed, ScienceDirect Elsevier, Oula-Finna and Finna. The documented literature search was guided by the research questions and previously defined search terms and time limits. Deviations from the criteria were allowed if the literature used was appropriate.

The literature review brings up the challenges posed by the quality deviations and quality variability of digitized glass slides in digital image analysis and in providing pathologist diagnosis compared to the traditional use of a light microscope. Quality factors also affect the operation of slide scanners, the size of WSI files and their storage costs. In addition to the quality variability introduced by the glass slide manufacturing process, there are differences in the characteristics of slide scanners from different manufacturers.

The literature review confirms that a high-quality WSI image is a prerequisite for the introduction of digital pathology and the integration of artificial intelligence applications in the field of clinical pathology. The development targets of digital pathology are the reproducibility of WSI images and a sufficiently diverse data, which are needed for the development of machine learning models.

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ	2
ABSTRACT	3
SISÄLLYS	4
SANASTO	5
1 JOHDANTO	6
2 Histologinen tutkimus	7
2.1 Fiksointi ja kirjaaminen	7
2.2 Käyntiinpano ja kudospeljetus.....	7
2.3 Leikkaus	8
2.4 Värjäys	8
3 Digitaalinen patologia.....	10
3.1 Skannaus.....	10
3.2 Tekoäly digipatologiassa	12
4 Tarkoitus, tavoite ja tutkimuskysymykset	13
5 Narratiivinen kirjallisuuskatsaus	14
5.1 Hakustrategiat ja aineiston käsittely	14
5.2 Luotettavuuden ja eettisyyden arviointi	16
6 Kirjallisuuskatsauksen tulokset.....	18
6.1 Histologisten näytelasien digitoinnin virhelähteet	18
6.2 Histologisen näytelasin laadun vaikutus tekoälysovelluksissa.....	24
7 POHDINTA.....	26
7.1 Jatkotutkimuskohteet	27
LÄHTEET	28
LIITTEET	35

SANASTO

Artefakti	Virheellinen tai vääristynyt tutkimuslöydös, joka ei johdu tutkittavasta kohteesta.
Digipatologia	Patologian näytteiden skannaus digitaaliseen muotoon ja näiden kuvien tarkastelua sekä analysointia tietokoneavusteisesti.
HE	Hematoksyliini-eosiini, histologisten kudospäyteläsiä perusvärjäys.
Koneoppiminen	Tekoälyn osa-alue, jossa tietokone oppii itsenäisesti hyödyntämällä aiempaa dataa.
Segmentointi	Kuvan jakaminen rakennelosiin tai objekteihin visuaalisen samankaltaisuuden perusteella.
Tekoäly	Teknologia, jossa tietokone kykenee jäljittelemään ihmisen kognitiivisia taitoja.
Väridekonvoluutio	Värikomponenttien erottaminen kuvasta digitaalisesti R/G/B-kanaviin.
WSI	Whole Slide Image, korkearesoluutioinen, digitaaliseen muotoon skannattu kudospäyteläsi.

1 JOHDANTO

Kliinisen patologian digitalisaatio sekä tekoälyn käyttöönotto ovat laajalti käynnissä. Digitalisaation seurauksena saadaan uutta tietoa siirtymän tuomista haasteista liittyen histologisen näytteen prosessiin sekä prosessin eri vaiheiden vaikutuksista digitaalisten kuvien laatuun. Histologiassa digitalisaatioon siirtyminen ja tekoälyavusteinen diagnostiikka tuovat uusia mahdollisuuksia tehostaa histologian laboratorioissa työskentelevien työtä, nopeuttaa diagnoosien saamista sekä kohdentaa kliinisen patologian laboratorion resursseja.

Digitalisaatio muuttaa diagnostiikan lisäksi histopatologisten näytelasien preanalyttista työnkulkua sekä prosessia. Onnistunut digitointi asettaa näytelasin laadulle entistä korkeammat vaatimukset, jolla on positiivinen vaikutus diagnoosin laatuun ja joka on yksi lähtökohta tekoälyn hyödyntämiselle rutiinidiagnostiikassa (Tolonen, Näpänkangas & Isola 2015). Digitointi mahdollistaa näytteen laadunarviointiin ja värjäytyvyyden yhtenäistämiseen käytettävien tekoälyavusteisten sovellusten kehittämisen sekä käyttöönoton (Romanchikova ym. 2022).

Kliinisessä histopatologiassa on siirrytty osittaiseen digipatologian käyttöön ja vähintään jokaisesta yliopistosairaalasta löytyy näytelasien digitoimiseen suunniteltu lasiskanneri (Tolonen, Näpänkangas & Isola 2024). Koulutetulla ja osaavalla laboratoriohenkilöstöllä on merkittävä rooli preanalyttisessä työnkulussa, sillä kudosnäytteen oikeanlaisella leikepaksuudella, asettelulla ja värjäytymisellä voidaan ehkäistä uusintaskannauksen tarvetta sekä vaikuttaa digitoidun kuvatiedoston kokoon (Hanna ym. 2021, 154). Toistaiseksi missään ei ole yleisesti saatavilla olevaa suomenkielistä materiaalia digitalisaation asettamista kriteereistä laadukkaalle histologiselle näytelasille.

Tämän narratiivisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää ja koota yhteen digitoituun näytelasiin vaikuttavia laatutekijöitä sekä näiden vaikutusta tekoälyn käyttöönottoon.

2 HISTOLOGINEN TUTKIMUS

Histologia on normaalien solujen ja kudosten tutkimista mikroskooppisesti. Sairauden, kuten syövän tai infektion, vaikuttaessa kudokseen syntyy kudoksen mikroskooppisessa rakenteessa muutoksia. Näiden muutosten tutkimusta kutsutaan histopatologiaksi, anatomiseksi patologiaksi tai vain patologiaksi (O'Dowd, Bell, & Wright 2023, 2). Mäkinen (2024, 1337) kuvaa histologista näytettä seuraavasti: "Kudosnäytteen valomikroskooppinen tutkiminen ja sen rakenteen arvioiminen tavoitteena kuvata ja tunnistaa mahdollinen kudosmuutos | tutkimuksesta annetaan lausunto ja patologisanatominen diagnoosi (PAD)".

2.1 Fiksointi ja kirjaaminen

Kudosnäytteen mikroskopoitavaksi saattamisen ensimmäinen vaihe on fiksaatio eli kiinnitys. Kudosnäyte tulee upottaa fiksaatiiviin nopeasti poiston jälkeen autolyysin ja mätänemisen estämiseksi (Shields & Heinbockel 2018, 4–5). Formaliini- tai alkoholiliuos ovat yleisimpiä käytettyjä fiksaatiiveja (Mäkinen 2024,1334). Fiksaatiiviliuoksen tilavuus tulisi olla 20-25 kertainen kudoksen tilavuuteen verrattuna, ja kudospalassa tulisi olla vähintään yksi tai useampi leikattu puoli riittävän fiksoinnin varmistamiseksi (Shields & Heinbockel 2018, 4–5).

Kudospala kirjataan patologian laboratoriojärjestelmään saapuessaan, jolloin näyte saa laboratoriokohtaisen juoksevan näytekoodin. Näytekoodi sisältää tiedon näytetyypistä, laboratorion yksilöinnin, vuosiluvun, näytenuumeron sekä alanumeron tai muun tunnisteen. (Mäkinen 2024, 1251.)

2.2 Käyntiinpano ja kuduskuljetus

Käyntiinpanoa ei aina tarvita pienille näytteille. Kaavinta- sekä höyläysnäytteet suodatetaan pusseissa ja biopsiat, sekä muut pienet koepalat siirretään sellaisenaan kasetteihin. Käyntiinpanossa patologi tai tähän koulutettu laboratoriohoitaja leikkaa suuremmista kudosnäytteistä edustavat näytepalat kasetteihin. Näytepalat kuvataan ja näytteen kokoon sekä aseteluun liittyvät tiedot kirjataan kuvaan tarkasti.

Kirjaukset mahdollistavat näytepalan oikean orientoinnin myös myöhemmässä vaiheessa. (Mäkinen 2024, 25.20.)

Kudoskuljetuksessa näyte käsitellään kudoskuljetusautomaateissa, joka kiinnittää kudokset, poistaa näytteestä nesteen ja rasvan sekä kovettaa kudusrakennetta. Kudoskuljetuksella parannetaan lisäksi kudoksen säilyvyyttä. Kudoskuljetuksen viimeisessä vaiheessa kudoksenäyte kyllästetään sulalla parafiinilla, jolloin näyte kovettuu jäähtyessään. (Mäkinen 2024, 25.20.)

2.3 Leikkaus

Kyllästetyt kudosleikkeet valetaan muotteihin blokeiksi valuttamalla leikkeiden päälle sulaa parafiinia, joka jäähtyttyään antaa ulkoista tukea leikkauksen aikana (Vartiainen 2023, 5). Näytteen orientoiminen eli suuntaus on tärkeää, sillä mikrotomin terää kohden oikein aseteltu näyte aiheuttaa vähemmän näytteen koostumuksesta aiheutuvaa artefaktaa (Mäkinen 2024, 25.20). Parafiinimuottiin valettu kudospala jäähdytetään kylmälevyllä ja leikataan mikrotomilla läpikuultavan ohuiksi 3–4 µm:n leikkeiksi, jotka kiinnitetään näytelaseille. Kudosleikkeen tulee olla tarpeeksi ohut, jotta solujen rakenteet ja yksityiskohdat tulevat selkeästi esille valomikroskoopilla tarkasteltaessa. Leikkeen laatuun vaikuttavat mikrotomin asetusten lisäksi parafiiniblokin lämpötila sekä leikkauskulma ja -nopeus. Laskokset ja rypyt poistetaan käyttämällä leikkeitä lämpimässä vesiastiassa, josta ne siirretään siveltimen avulla näytelasille kuivumaan yön yli. Leikkeet orientoidaan näytelasille huomioiden kudostyyppi, leikkeiden määrä sekä laboratorion sisäiset ohjeet. (Bancroft 2019, 87–88.)

2.4 Värjäys

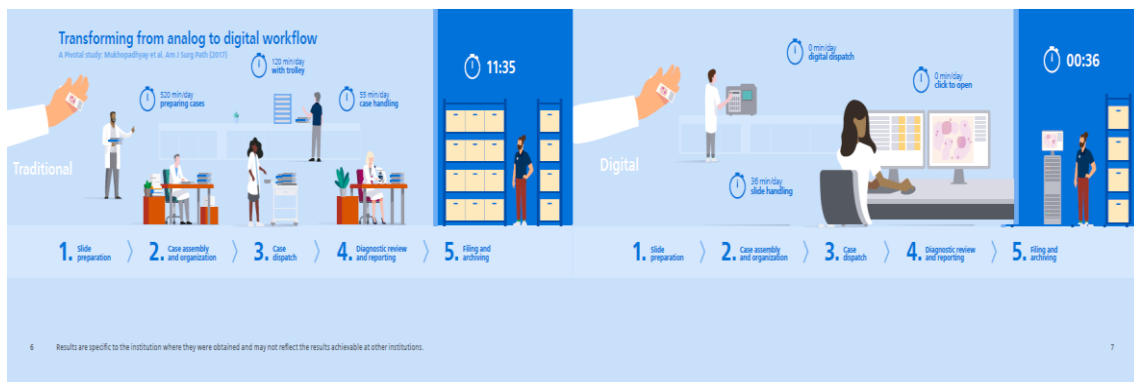
Värjäyksen tavoitteena on saada solun rakenteet edustavasti esiin lisäämällä näytteeseen kontrastia (Stacke 2022, 12). Histologisille näytteille käytössä oleva rutiinivärjäys on yleensä kahdesta väriaineesta koostuva HE-värjäys, joka kiinnittyy solun rakenteisiin kudosleikkeen kemiallisten ominaisuuksien mukaan. Hematoksyliini tarttuu kudoksen happamiin rakenteisiin, kuten tumiin ja sytoplasmassa esiintyvään RNA:han, värjäten ne sinimustaksi. Eosiini puolestaan

värjää emäksiset rakenteet, kuten soluliman ja sidekudoksen, punaiseksi (Mäkinen 2024).

Kudosleikkeet värjätään histologian laboratorioissa pääsääntöisesti värjäysautomaateilla, joissa käytetään kaupallisia liuoksia. Automatisaatioon siirtyminen mahdollistaa värjäyksen laadun johdonmukaisemman ja paremman toistettavuuden, jota on hyvä seurata säännöllisesti kontrollilaseja värjäämällä laatupoikkeamien havaitsemiseksi (Sampias & Rolls 2025). Kudoksen ja väriaineen välisen affiniteetin, eli väriaineen taipumuksen kiinnittyä kudokseen, lisäksi värjäystulokseen voivat vaikuttaa värjäysaika, reagenssiliuosten lämpötila ja epäpuhtaudet sekä liuosten sekoittaminen. Merkittävin osa artefaktujen ehkäisyssä on värjäystä edeltävillä työvaiheilla, kuten kudoksen riittävällä fiksaatiolla ja laadukkaasti leikatuilla leikkeillä. Kudosleikkeen paksuus sekä leikkeessä olevat laskokset ja reiät vaikuttavat värjäysreagenssien imeytymiseen sekä poistumiseen kudoksesta, jolla on suora vaikutus värjätyn leikkeen värin tasaisuuteen ja vahvuuteen. (Bancroft 2019, 119–121.)

3 DIGITAALINEN PATOLOGIA

Patologit ovat perinteisesti arvioineet yksittäisten solujen ja soluväliaineen rakennetta, muutoksia sekä kasvua valomikroskoopin avulla keskeisenä osana syöpädiagnostiikkaa ja syövän ennustetta (Tolonen ym. 2015). Digipatologialla tarkoitetaan kudosleikkeiden digitaalista kuvantamista ja analysointia tietokoneella (Stacke 2022, 4). Digipatologian yleistyminen sairaaloissa on sekä nopeuttanut että tehostanut patologioiden työtä ja mahdollistanut entistä objektiivisemmän arvioinnin diagnostiikassa. Digitaalisesti saatavilla olevat näytelasit eivät ole sidoksissa aikaan tai paikkaan, joka on tuonut joustavuutta kuvien katsomiseen sekä nopeuttanut merkittävästi globaalia konsultaatiota ja löydösten esittämistä klinis-patologisissa kokouksissa (Mirtti & Näpänkangas 2020). Merkittävin haaste rutiinimaisen digitoinnin käyttöönotolle on ollut virtuaalisten näytelasien kuvatiedostojen koko sekä suurten kuvatiedostojen sujuva katselu (Tolonen ym. 2015).



Kuva 1. Digipatologiaan siirtyminen tehostaa työnkulkua patologian laboratorioissa (Philips 2024).

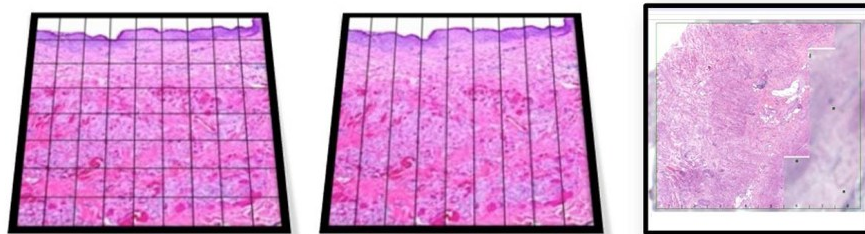
3.1 Skannaus

Näytelasit skannataan tietokoneen ohjaamalla WSI-skannerilla, joka tunnistaa kudosleikkeen lasilta ja valokuvaa sen näkymä kerrallaan laatta- tai viivaskannausmenetelmällä digitaalseksi virtuaalimikroskooppikuvaksi. Skannereita on erilaisia ja niiden ominaisuudet ovat valmistajakohtaisia, mutta pääsääntöisesti skanneriin kuuluu optinen mikroskooppi, digitaalikamera, tietokone- ja skannausohjelmisto sekä ohjelmisto digitoitujen näytelasien visualisointiin (Li ym. 2022, 2–3). Kuvatut näkymät järjestäytyvät palapelin lailla yhtenäiseksi digitaalseksi

kuvatiedostoksi, jota voidaan katsoa, muokata sekä analysoida näytelasien tarkasteluun soveltuvalla katselinohjelmalla (Farahani, Parwani & Pantanowitz 2015, 25–28).



Kuva 2. Aperio GT 450 DX-skannerin yleiskatsaus (Leica Biosystems 2018).



Kuva 3. Laattaskannaus vasemmalla, viivaskannaus keskellä ja oikealla käynnissä oleva viivaskannaus (Farahani, Parwani & Pantanowitz 2015, 27).

Skannauksen nopeuteen ja kuvatiedoston kokoon vaikuttavat kudoksenäytteen koon lisäksi skannauksessa käytetyt objektiivit sekä resoluutio (Farahani ym. 2015). Kudostenleikkeet ovat tyypillisesti noin 20 mm x 15 mm kokoisia ja digitoidaan 0,25 mpp resoluutiolla, joka vastaa 40x suurennosta mikroskoopilla. Väritarkkuutena käytetään useimmiten 24-bittistä värisyvyyttä. Kuvia voidaan tallentaa jopa 0,5 mpp resoluutiolla, jolloin skannerien tuottamat kuvatiedostot voivat olla kooltaan kymmeniä gigatavuja. (Giovagnoli & Giansanti 2021, 69.)

3.2 Tekoäly digipatologiassa

Edullisempien digikuvien säilytysmahdollisuuksien sekä nopeampien verkkoyhteyksien myötä digipatologiasta on tullut merkittävä osa diagnostiikkaa monessa patologian laboratorioissa. Tekoäly on valtaamassa lääketieteen alaa vauhdilla ja digipatologia tarjoaa potentiaalisen alustan konenäön hyödyntämiselle (Mirtti & Näpänkangas 2020). Tekoälyllä tarkoitetaan koneoppimista, jossa tietokonetta opetetaan päättämään ja ratkaisemaan tietyn tyyppisiä tehtäviä sille syötetyn tiedon perusteella (Santosh, Sameer, Guru & Dey 2019).

Digitaaliseen työnkulkuun siirtymisen ohella markkinoille on tuotettu jo useamman valmistajan toimesta ohjelmia, joiden algoritmit pystyvät esimerkiksi tunnistamaan immunohistokemiallisia värireaktioita. Varsinaisten koneoppimiseen perustuvien sovellusten käyttöönotossa ollaan kuitenkin vielä alkutaipaleella. Tekoäly kykenee käsittelemään sekä arvioimaan suurta määrää dataa kerrallaan eri aineistoja hyödyntäen, mikä vähentäisi patologioiden työtaakkaa ja mahdollistaisi resurssien suuntaamisen monimutkaisempiin, parempaa kognitiota edellyttäviin tehtäviin. (Mirtti & Näpänkangas 2020; Giovagnoli & Giansanti 2021, 64.)

4 TARKOITUS, TAVOITE JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän narratiivisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on koota yhteen histologisten näytelasien laadukkaan digitoinnin tekijöitä sekä digitoinnin virhelähteiden vaikutusta tekoälyn integrointiin kliinisessä patologiassa. Tavoitteena on lisäksi selvittää laadukkaan digitoidun näytelasin roolia tekoälyn integroinnissa kliiniseen patologiaan, tekoälyn luotettavuuteen vaikuttavia tekijöitä sekä tuoda esille tekoälyn hyödyntämisen myötä ilmenneitä haasteita liittyen digitoituihin näytelaseihin.

Kirjallisuuskatsauksen tutkimuskysymykset ovat:

1. Mitkä ovat laadukkaan digitaalisen näytelasien kriteerit?
2. Miten digitaalisten näytelasien laatu vaikuttaa tekoälyn käyttöönottoon kliinisessä patologiassa?
3. Mitkä ovat näytelasien digitoinnin haasteet?

Siirtyminen digitoitujen näytelasien käyttöön ja tähän liittyvät ongelmat sekä niiden tiedostaminen voivat auttaa tekoälyn integroimista kliiniseen patologiaan. Aihe on ajankohtainen tekoälyn käytön siirtymän ollessa vielä kesken. Kokemukset tekoälyn käyttöönotosta tuovat esille uusia haasteita jo olemassa olevien haasteiden lisäksi. Opinnäytetyö toteutetaan narratiivisena kirjallisuuskatsauksena käyttäen viiden vuoden sisällä julkaistuja kotimaisia ja ulkomaisia artikkeleita sekä tutkittua tietoa. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on kerätä yhteen tietoa alan opiskelijoille, opettajille, kliinisen patologian alan henkilöstölle sekä kaikille aiheesta kiinnostuneille.

5 NARRATIIVINEN KIRJALLISUUSKATSAUS

Tämä opinnäytetyö toteutettiin narratiivisena kirjallisuuskatsauksena, joka on yksi kuvailevan kirjallisuuskatsauksen muodoista. Tutkimusmenetelmänä kuvaileva kirjallisuuskatsaus etsii vastauksia kysymyksiin mitä ilmiöstä jo tiedetään sekä mitkä ovat ilmiön keskeiset käsitteet ja niiden suhteet (Kangasniemi ym. 2013, 294). Kangasniemi ym. (2013, 291) sisällyttävät kuvailevaan kirjallisuuskatsaukseen neljä vaihetta: tutkimuskysymyksen muodostaminen, aineiston valitseminen, kuvailun rakentaminen ja tuotetun tuloksen tarkasteleminen.

Narratiiviselle kirjallisuuskatsaukselle on tyypillistä aiemman tutkitun tiedon kokoaminen yhteen sallien vapaamman tiedon haun sekä mahdollisuuden luoda teoriaa tutkijan yhdistäessä käsitteitä ja niistä muodostuneita miellelyhtymiä (Vilka 2023, 1.2.1) Narratiivinen kirjallisuuskatsaus voidaan erottaa kolmeen toteutustapaan: toimituksellinen, kommentoiva ja yleiskatsaus. Tämä kirjallisuuskatsaus toteutettiin narratiivisena yleiskatsauksena, sillä se tiivistää aiemmin tehtyjä tutkimuksia. Tämä on toteutustapana edellä mainittuja laajempi prosessi, jonka yhteenveto toteutetaan johdonmukaisesti ja ytimekkäästi. (Salminen 2011, 2.1.)

5.1 Hakustrategiat ja aineiston käsittely

Hakustrategialla tarkoitetaan hakusanojen sekä käsitteiden ryhmittämistä järjestelmällisesti olennaisten tutkimusten löytämiseksi hakutoiminnassa (Vilka 2023). Kirjallisuuskatsauksen haku suoritettiin englanniksi PubMed-, ScienceDirect Elsevier- ja Oula-Finna- tietokannoista sekä suomeksi Finna- tietokannasta. Kirjallisuushaussa käytettiin Boolean operaattoreita ja hyödynnettiin digipatologian aihepiiriin liittyviä opetusmateriaaleja, opinnäytetöitä sekä niiden lähdeluetteloita.

Hakulausekkeet toteutettiin jakamalla hakusanat kategorioihin. Jokaiseen kategoriaan kirjoitetaan tarkoituksenmukaisia hakusanoja vapaasanakatkaisua ja tarvittaessa lainausmerkkejä käyttäen. Aineiston pääkäsitteinä ovat histologia, näytelasi sekä laatutekijät. Varsinaisen haun aikana käytettiin informaation apua tietokantahakujen toteutuksessa. Informaatikko on kirjastossa työskentelevä

tiedonhaun ammattilainen, joka pystyy ohjaamaan tiedonhaussa (Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2017, 96).

Narratiivisessa kirjallisuuskatsauksessa voidaan käyttää vertaisarvioitujen tutkimusten lisäksi konferenssijulkaisuja, väitöskirjoja sekä arvioituja opinnäytteitä. Tutkittavia aineistoja ovat lisäksi tieteelliset monografiat, julkisyhteisöjen selvitykset sekä virastojen ja järjestöjen julkaisut. Kirjallisuus, joka ei ole vertaisarvioitua tutkimusta tai kirjallisuutta, kutsutaan harmaaksi kirjallisuudeksi. (Vilka 2023, 1.3.)

Kirjallisuuskatsauksissa kirjallisuushakua ohjaavat tutkimuskysymykset ja edeltävästi määritetyt hakusanat sekä kieli- ja aikarajaukset. Näistä hakusanoista ja rajoituksista voidaan kuvailevan kirjallisuuskatsauksen prosessissa poiketa, mikäli tutkimuskysymykseen vastaaminen sitä vaatii. Aineiston valinta perustuu kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa aineiston jatkuvaan vastavuoroiseen reflektointiin suhteessa tutkimuskysymykseen (Kangasniemi ym. 2013. 292, 297). Painoarvo toteutettavan katsauksen aineiston kokoamisessa ja valinnassa on aikaisemman tutkimuksen sekä muun aineiston sisällön sopivuudessa. Valittua aineistoa tarkennetaan koko katsausprosessin ajan.

Kirjallisuuskatsauksen aineistoon tutustuessa tulee etsiä vastauksia seuraaviin kysymyksiin: miten tutkimus käsittelee tutkimuskysymykseen liittyvää aihetta, millä tavalla tutkimus on tunnistettu katsaukselle olennaiseksi ja miten tutkimus vastaa annettuun tutkimuskysymykseen. Tässä kirjallisuuskatsauksessa aineisto katselmoitiin vaiheittain seuraavasti: tunnistamisvaihe, seulontavaihe ja yhdistämisvaihe. (Vilka 2023, 2.2.1.)

Aiheen reunaehdot ja hakukriteerit määritetään hakuprosessin tunnistamisvaiheessa. Olennaista kirjallisuuskatsauksen luotettavuudelle ei ole tutkimusten määrä, vaan kyky vastata tutkimuskysymykseen. Tässä voidaan käyttää apuna luetteloa, taulukkoa tai matriisia (Vilka 2023, 2.2.1). Seulontavaiheessa seulotaan haettua aineistoa tutkimuskysymykseen vastaamiseksi. Käytettävien sisällyttämis- ja poissulkukriteereiden soveltamisessa käytetään tutkijoiden omaa harkintaa. Pariseulonta lisää katsauksen luotettavuutta sekä auttaa varmistamaan tutkimuskysymysten kannalta merkityksellisen aineiston sisällyttämisen katsaukseen (Vilka 2023, 2.2.2). Aineiston arviointi ja sopivuuden tarkentaminen tutkimuskysymykseen nähden toteutetaan kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa joko implisiittisesti tai eksplisiittisesti. Implisiittistä aineistonvalintaa ei dokumentoida

tarkasti, sillä tässä tavassa luotettavuus perustuu valitun aineiston soveltavuuden argumentointiin. Eksplisiittinen valinta dokumentoidaan tarkasti esimerkiksi taulukolla (Kangasniemi ym. 2013, 296–297). Kirjallisuuskatsauksen aineistonvalinnan prosessiin valittiin eksplisiittinen tapa, joka edistää aineiston läpinäkyvyyttä sekä luotettavuutta.

Aineiston synteesi ja kuvailu toteutetaan aineiston yhdistämisvaiheessa. Katsaukseen sisällytettävän aineistonvalinnan jälkeen aineistoa referoidaan ja keskeistä sisältöä arvioidaan kriittisesti. Aineistosta luodaan kokonaiskuva pyrkien ymmärtämään laaja kuva aiheesta. Apuna voidaan käyttää aineiston järjestelyä teemoittain, kategorioittain tai suhteessa tutkimuskysymyksiin. (Kangasniemi ym. 2013, 298.)

5.2 Luotettavuuden ja eettisyyden arviointi

Kirjallisuuskatsauksen toteuttamisessa eettiset lähtökohdat korostuvat tutkimuskysymysten muotoilussa sekä aineiston valintaprosessissa. Selkeästi määritellyillä tutkimuskysymyksillä ja niiden taustalla olevien näkökulmien harkinnalla mahdollistettiin subjektiivisten vinoumien tunnistaminen sekä minimoiminen. Katsausprosessin kaikissa vaiheissa noudatettiin tutkimusetiikan periaatteita kuten rehellisyyttä, tasavertaisuutta ja oikeudenmukaisuutta. Aineiston valinta toteutettiin avoimesti ja perustellusti välttämättä tiedostamatonta tarkoituksenhakuisuutta, jotta turvattiin katsauksen eettisyys ja luotettavuus (Kangasniemi ym. 2013, 292, 297). Tässä opinnäytetyössä eettiset periaatteet otettiin huomioon muotoilemalla tutkimuskysymykset huolellisesti ja dokumentoimalla aineistonhaku- ja aineistonvalintaprosessi.

Kirjallisuuskatsauksen luotettavuus perustuu prosessin läpinäkyvyyteen ja aineiston valintakriteerien tai aineiston valinnan tarkkaan kuvaukseen. Tutkimuskysymysten selkeydestä, valinnan perusteluista sekä aineistosta esitetyistä johtopäätöksistä voidaan arvioida kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta. Kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta voi heikentää aineiston valintaprosessin riittämätön raportointi. Huomionarvoista on, miten aineisto liitetään teoreettiseen taustaan ja miten syntetisointi toteutetaan kriittisesti sekä johdonmukaisesti. (Kangasniemi ym. 2013, 297–298.)

Kirjallisuuskatsauksen kompastuskivenä voidaan pitää tutkimusten heikkoa laatua. Vertaisarvioimaton, laadullisesti heikko sekä epätarkoituksenmukainen tutkimus ei palvele laadukasta kirjallisuuskatsausta. Laadunarviointi täytyy tehdä aina aineistoksi valittaville alkuperäistutkimuksille sekä toteutetulle katsaukselle. Laadunarviointi voidaan toteuttaa arvioimalla aineistoksi valitut alkuperäistutkimukset kokonaisuutena, erikseen tai katsauksen osalta merkityksellisin osin. (Vilka 2023, 3.2.)

6 KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TULOKSET

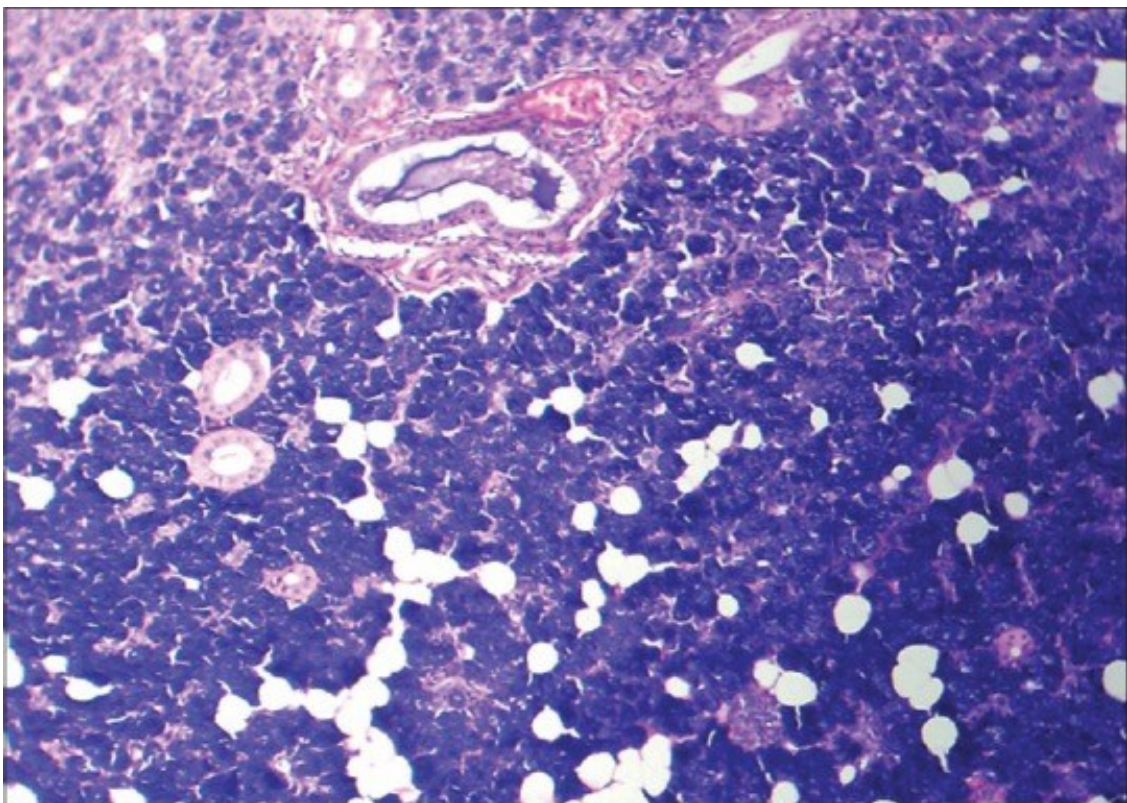
Digitaaliseen patologiaan siirtyminen mahdollistaa tekoälyyn perustuvien työkalujen käyttöönoton sekä työnkulun optimoinnin. Täysin digitaalisessa laboratoriossa työympäristö on paperiton, prosessit sekä tietokokonaisuudet ovat digitaalisessa muodossa ja WSI korvaa näytelasit työnkulun lopussa (Fragetta ym. 2021). Alankomaissa patologian laboratorion digitalisoinnin osoitettiin lyhentävän histologisten näytteiden läpimenoaikaa 6,16 päivästä 5,73 päivään. Suurin vaikutus läpimenoajassa havaittiin monimutkaisimmissa näytteissä (Stathonikos, Nguyen, Spoto, Verdaadonk & Diest 2019). Diagnostisesta näkökulmasta digitoidut näytelasit vastaavat perinteistä näytelasia, mutta digitoitu näytelasi lisää näytteen lukuaikaa. Digitaalisen patologian myötä näytteiden lukuajan menetetty tehokkuus vaatii muun laboratorion työnkulun tehostamista (Hanna ym. 2019).

6.1 Histologisten näytelasien digitoinnin virhelähteet

Histologiassa artefakti määritellään rakenteelliseksi tai visuaaliseksi muutokseksi, jota ei kudoksessa tavallisesti ole. Artefakteja voi syntyä tai ilmetä histologisen prosessin kaikissa vaiheissa kudoksen hankinnasta mikroskooppiseen tarkasteluun (Kassab ym. 2024). Yksi kudosisvääristymän muoto on puristusartefakti. Puristusartefakti käsittää murskauksesta, verenvuodosta, pirstoutumisesta sekä halkeamasta aiheutuneet artefaktit. Puristusartefakti voi syntyä pihdeillä tai muulla instrumentilla pienestäkin kudoksen puristamisesta. (Taqi, Sami, Sami & Zaki, 2018.)

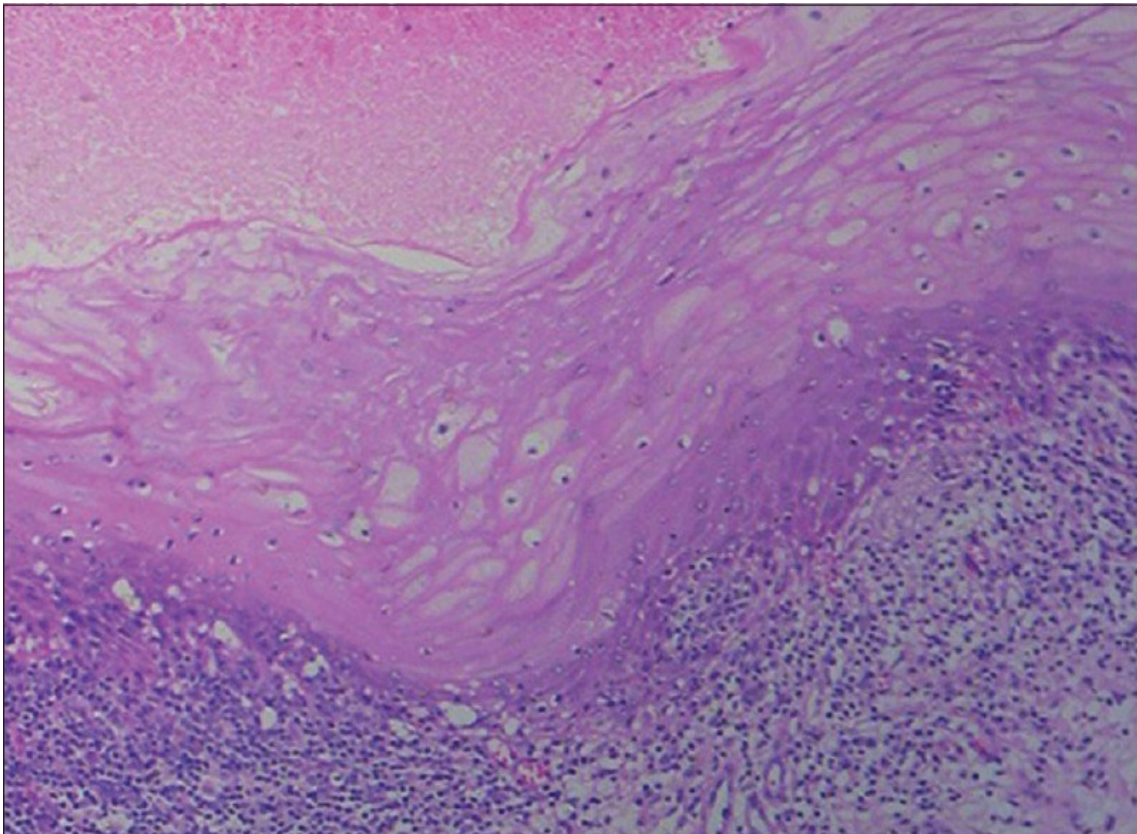


Kuva 1. Karkeasta käsittelystä johtuvia repeämiä ja poimuja (Taqi ym. 2018).



Kuva 2. Murskausartefakti (Tagi ym. 2018).

Optimaalisessa tilanteessa elävä kudus fiksoidaan välittömästi, jolla estetään anoksian eli hapenpuutteen aiheuttama entsyymien menetys, mitokondrioiden vauriot, RNA:n ja proteiinien hajoaminen sekä mitoosien väheneminen. Puutteellinen fiksointi saa aikaan kudoksessa autolyysiä sekä kerroksittaista fiksoitumista, joka muuttaa kudoksen morfologiaa ja heikentää affiniteettia (Hoque, Keskinarkaus, Nyberg & Seppänen 2024; Bancroft 2019, 74). Kudoksen fiksointiin vaikuttavat sekä siihen käytetty aika että fiksointiliuoksen laatu (Tosta, de Faria, Neves & Nascimento 2019).



Kuva 3. Autolysoitunut kudus johtaa lisääntyneeseen eosinofiliaan (Tagi ym. 2018).

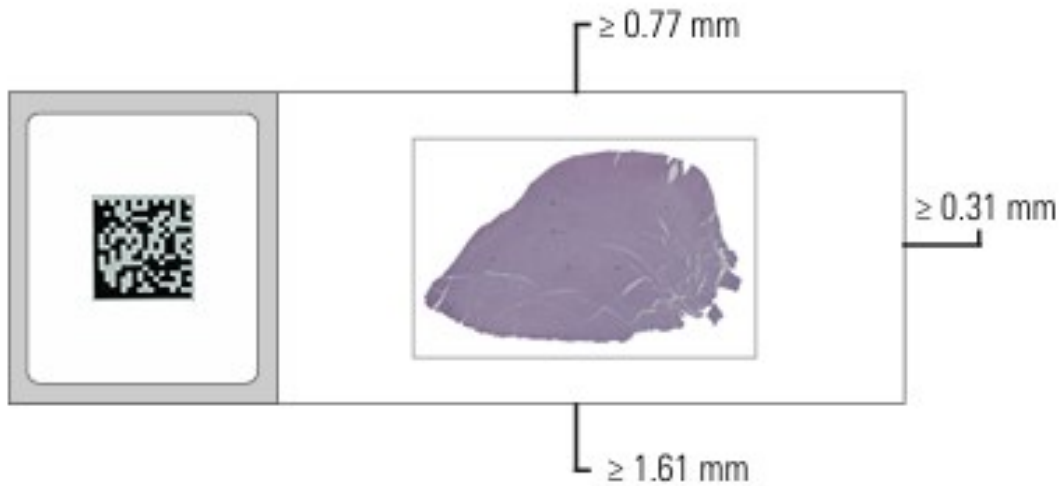
Kuduskuljetuksessa tapahtuvalla dehydraatiolla tarkoitetaan veden ja vesiliukoisten fiksaatiivien poistoa kudoksesta (Vartiainen 2023). Dehydraation epäonnistuminen voi olla seurausta esimerkiksi liian tiiviisti täytetyistä kuduskaseteista ja aiheuttaa kudoksen rakenteissa erilaisia artefakteja (Fraggetta ym. 2021, 10). Puutteellinen dehydraatio voi tehdä kudoksesta läpikuultamattoman, joka johtaa mikroskooppisessa tarkastelussa solun rakenteiden yksityiskohtien menetykseen sekä odottamattomiin muutoksiin värjäystuloksissa. Nesteen poisto toteutetaan hitaasti, jotta vältetään liiallisista pitoisuuseroista johtuvia solujen morfologisia

muutoksia. Liiallinen dehydraatio puolestaan voi aiheuttaa kudoksen kuivumista, kutistumista, kovettumista sekä haurastumista (Salvi, Acharya, Molinari & Meiburger 2021; Vartiainen 2023). Dehydraatiossa käytetty alkoholi poistetaan kudoksesta ksyleenillä, joka kirkastaa kudoksen ja mahdollistaa nestemäisen parafiinin tunkeutumisen kudokseen kuduskuljetuksen loppuvaiheessa.

Valussa huomioitavia tekijöitä ovat kudospalojen orientointi, parafiinin riittävä määrä sekä sopivan kokoinen valumuotti. Kudospalat valetaan muotin pohjaa vasten tasaisesti huomioiden kudisleikkeiden etäisyys toisiinsa. Kauas toisistaan sijoitetut kudisleikkeet tuottavat suurempia WSI-tiedostoja. (Taqi ym. 2018; Fraggetta ym. 2021, 10; Luhtala 2025.).

Histologisen näytteen mikrotomia on altis virheille, sillä leikkeen valmistus on käsityötä ja vaatii taitoa sekä pitkään harjoittelua. Kudoksen rakenteen ja solujen morfologian kannalta leikkeen optimaalinen paksuus on 3–5 µm. Liian ohuesta leikkeestä on mahdollista arvioida vain tuman sisäisiä rakenteita, ja liian paksussa leikkeessä solurakenteet eivät näy edustavasti (Hoque 2024; Salvi, Acharya, Molinari & Meiburger 2021, 2). Epätasaisesti leikkaantunut leike, reiät, viillot, rypyt ja laskokset sekä mikrotomin vesialtaasta peräisin olevat kontaminaatiot vaikuttavat negatiivisesti lopullisen digitoidun kuvan laatuun, ja esimerkiksi laskostunut alue on diagnostillisesti hyödytön (Kanwal, Perez-Bueno, Schmidt, Engan & Molina 2022, 58825; Fraggetta ym. 2021, 10; Bancroft 87–88). Mikrotomin terä tulee vaihtaa sekä terän leikkauspintaa siirtää riittävän usein, jotta vältetään veitsen tylsistymisestä johtuvaa repeämää leikkeessä. Leikkauksessa syntyviä artefakteja aiheuttavat lisäksi kudusblokissa olevat kalkkeutumispesäkkeet, valuun päätyneet roskat, mikrotomin terän huono kiinnitys sekä terän liian jyrkkä leikkauskulma (Taqi ym. 2018).

Näytteiden ristikontaminaatiota voi syntyä näytelasin valmistuksen eri vaiheissa. Todennäköisin vieraan kudoksen kontaminaatio aiheutuu siirtäessä leikettä näytelasille mikrotomin vesialtaasta (Pantanowitz ym. 2020). Työntekijän iholta peräisin olevaa kontaminaatiota voidaan ehkäistä aseptisellä työskentelyllä sekä käyttämällä suojakäsineitä ja -hihoja (Luhtala 2025). Liiallinen aika vesialtaassa altistaa kudoksen turpoamiselle sekä vääristymille (Vartiainen 2023, 6; Kanwal ym. 2022, 58825). Leikkeet tulisi asetella mahdollisimman keskelle näytelasia, sillä liian lähelle reunaa jäänyt leike voi skannautua vain osittain (Fraggetta ym. 2021, 10).



Kuva 4. Aperio GT 450 DX-skannerin ohjeistus kudoksen asettamisesta näytelasille (Leica Biosystems 2022).

Huolellisesti kuivattujen näyteleikkeiden kiinnitys tapahtuu lämpölevyllä tai värjäyslaitteessa ennen leikkeiden värjäystä. Näyteleikkeen altistuessa liian pitkään korkealle lämpötilalle voi kudoksessa ilmetä lämpölaajentumista sekä muutoksia solumorfologiassa. Huonosti lasille kiinnitetty, irtoava kudოსleike fokusoituu huonosti kudoksen kääntyessä laskoksille. Näytelaseja on käsiteltävä huolellisesti, sillä parafiinia ei saa kulkeutua skannerin optiikkaan. (Luhtala 10.2.2025.)

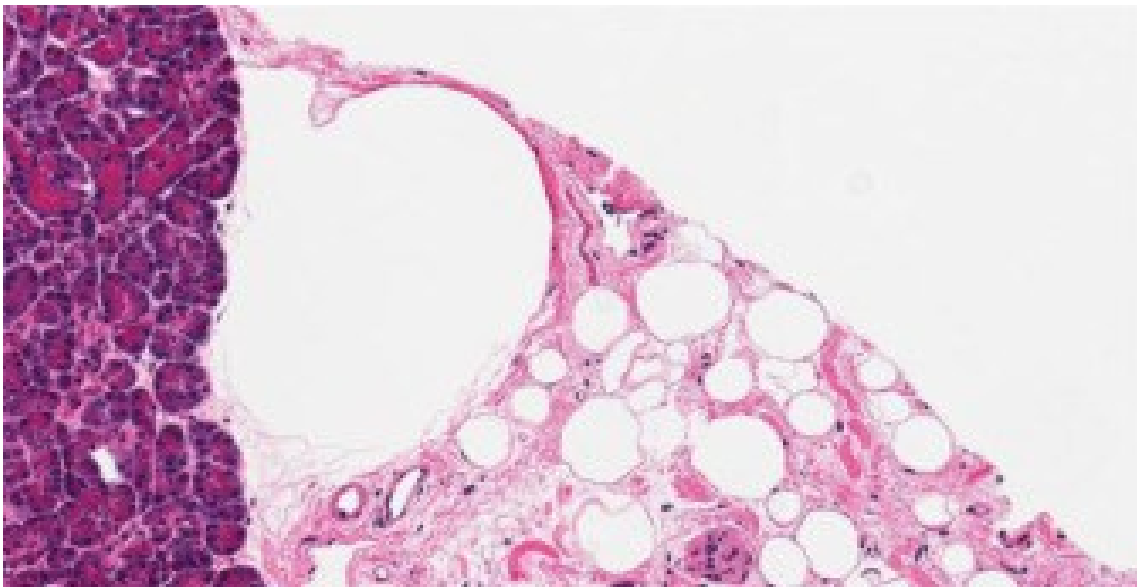
HE-värjäys on patologiassa yleisimmin käytettävä värjäys, mutta siltä puuttuu kvantitatiivinen menetelmä värjäyksen arviointiin (Dunn ym. 2024). Menetelmää on vaikea standardisoida, sillä värjäystulokseen vaikuttavat kudoksen biologiset tekijät sekä värjäysprotokolla (Hoque ym. 2024; Kleczek, Jaworek-Korjakowska & Gorgon 2020, 1.2).

Patologi on koulutettu tunnistamaan värjäyksessä tapahtuneita laadun poikkeamia sekä artefakteja ja osaa kompensoida mahdollisia muutoksia diagnosoinnissa. Arvioitaessa digitoituja näytelaseja tulee ottaa huomioon värjäytyvyyteen vaikuttavat tekijät, kuten hematoksyliinin tyyppin, värjäysprotokollan sekä väriaineiden laadun ja iän vaikutus värjäystulokseen. Näytelasien laatua heikentäviä tekijöitä voivat lisäksi olla taittunut peitinkalvo, kirkasteen tai päällysteaineen kontaminaatiot sekä kudospalat ja ilmakuplat peitinlasin alla (Dunn, Cockroft, Keating, Revie & Treanor 2024; Kleczek ym. 2020, 1–1.2). Värjäyksen ajoituksesta sekä vanhentuneista tai liian kauan käytössä olleista reagensseista johtuvia värjäysvaihteluja voidaan

ehkäistä värjäyksen automatisoinnilla (Fatemi ym. 2024). Tiedetyt kudskomponentit, kuten rasva, lima, luu ja imukudos sekä niiden ominaisuudet tuovat haasteita värjäykseen ja sen myötä näyttelasien digitointiin (Luhtala 10.2.2025).

Digitaalisen näyttelasin laatuvaatimukset ovat tiukat, koska digitoidun kuvan fokustasoa ei voi muuttaa skannauksen jälkeen toisin kuin manuaalimikroskopoinnissa (Kinnari 2024, 13–14). WSI-skannerien tekniikka on viime vuosina kehittynyt skannausnopeuden, skannauskapasiteetin sekä pienemmän kuvatiedostokoon osalta. Eri valmistajien skannerit ja ohjelmistot eroavat ominaisuuksiltaan toisistaan skannaamiseen kuluvaan ajan, skannausvirheprosentin, kuvanlaadun ja resoluution osalta (Nam 2020). Edellä mainittuihin ominaisuuksiin vaikuttavat oleellisesti esimerkiksi skannerin robotiikka, optiikka, sensorit, suurennokset sekä kuvankäsittelyohjelman ominaisuudet (Hoque ym. 2024; Duenweg 2023).

Skannattavan näyttelasin petauksen, eli peitinlasin tai kalvon asennuksen, tulee olla onnistunut ennen skanneriin viemistä. Vajaaksi jäänyt tai reunojen yli ulottuva petaus sekä pedatun näyttelasin ulkopuolelle jäänyt petausaine voivat vahingoittaa skanneria ja hankaloittaa kudostunnistusta. Digitoidun näyttelasin fokusoinnissa ongelmia aiheuttavat useimmiten ilmakuplat, epäpuhtaudet sekä värjäysautomaatissa syntyneet roiskeet peitinlasilla. (Kinnari 2024, 15; Luhtala 10.2.2025.)



Kuva 5. Rasvasoluja haiman kudoksetleikkeenä (Naik, Rajan & Kalita 2023).

6.2 Histologisen näytelasin laadun vaikutus tekoälysovelluksissa

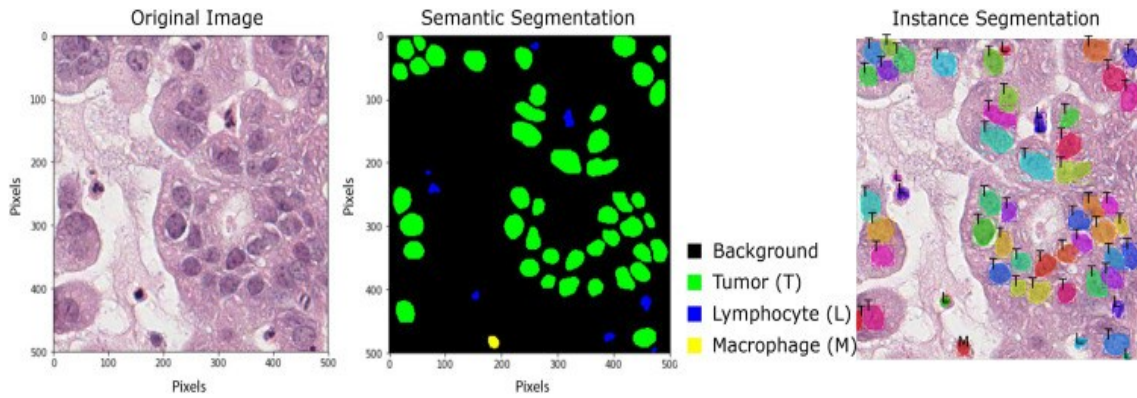
Histologisen näytteen käsittelyprosessi ja värjäysmenetelmä vaikuttavat lopulliseen digitoidun kuvan laatuun, joka on yksi kriittisimmistä tekijöistä tekoälyn luotettavuutta arvioitaessa (Franchet ym. 2024). Digitoitujen kuvien yhdenmukaistamiseen on kehitetty sovelluksia, jotka pystyvät normalisoimaan värjäyksiä sekä parantamaan kuvan standardointia, tekoälyn suorituskykyä ja yleistettävyyttä. Näiden sovellusten käytön heikkoutena on mahdollinen digitoitujen kuvien tietojen menetys sekä artefaktit. Vaihtoehto digitoitujen kuvien vaihtelun hallintaan on histologisen prosessin laadunvalvonta tai generatiivisen mallin luoma synteettinen tietojoukko ja virtuaalinen värjäys. (Dunn, Brettle, Cockroft, Keating, Revie & Treanor 2024; Morrison, Harris-Birtill & Caie 2021.)

Digitoidun kuvan analyysiin vaikuttavia artefakteja syntyy kudoksen kirurgisessa poistossa, kiinnittämisessä, leikkauksessa, värjäyksessä ja skannauksessa. Näissä vaiheissa syntyneitä artefakteja voivat olla kudospelteen taitokset, vetäytymisartefakti, halkeamat, peitinlasin tai lasilevyn epätäydellisyydet, tarkennusvirheen aiheuttama paikallinen sumentuminen sekä resoluutio ja pakkauserot eri skannerien välillä. (Morrison, Harris-Birtill & Caie 2021.)

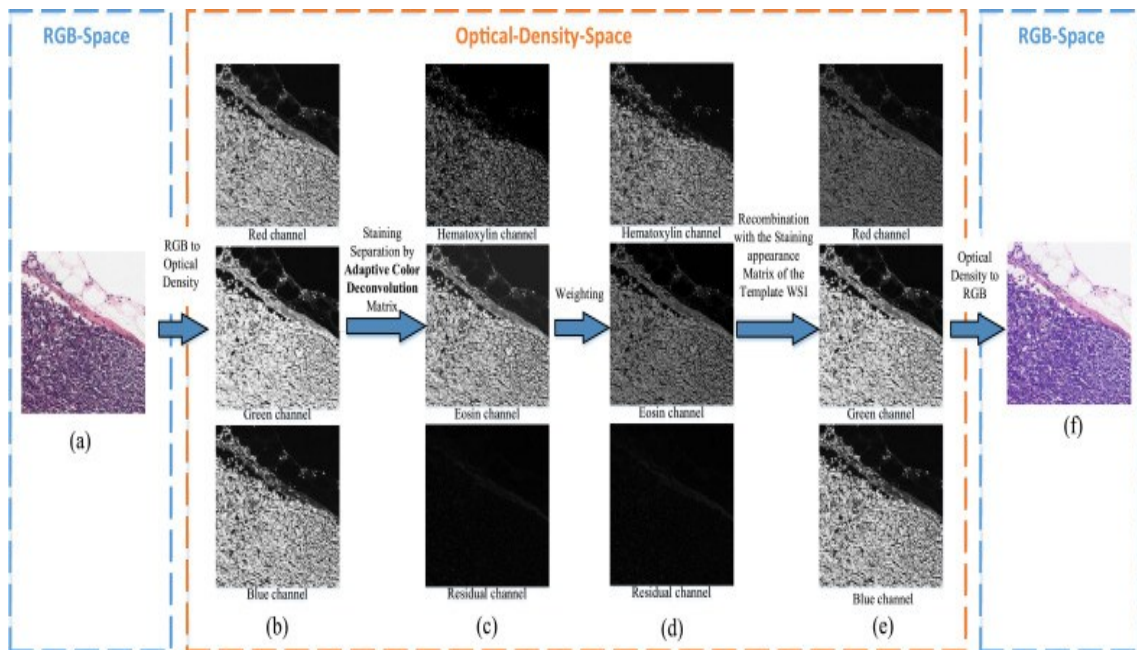
Kudospelkeiden värjäytyneisyys on tekoälysovelluksille merkittävä parametri, sillä tekoälyalgoritmit käyttävät värjeroja kynnysarvoina eri kohteiden ja kuviointien havaitsemisessa (Dunn ym. 2024). Haasteita tasalaatuisen näytemateriaalin hankintaan tuovat vaihtelevat näytelasien valmistus- sekä värjäysprotokollat, jotka voivat erota monelta osin toisistaan eri maanosien välillä (Nakagawa ym. 2023). Laadukkaiden digitoitujen kuvien lisäksi tekoälysovelluksen luotettavuuden edellytyksenä on riittävän monipuolinen otanta patologin lausumia kuvia (Pallua, Brunner, Zegler, Schirmer & Haybaeck 2020).

Digitoitujen kuvien segmentointi on tärkeää erityisesti silloin, kun kuvattava kudos on huokoista (Kleczek, Jaworek-Korjakowska & Gorgon 2020). Digitoiduissa kuvissa segmentointia hyödynnetään tehokkaaseen ja tarkkaan tietokoneavusteiseen diagnostiikkaan, esimerkiksi väridekonvoluutiomenetelmien tarkkuuden parantamiseen sekä kudoserakenteiden morfologisen analyysin suorittamiseen. Käytettäessä kudoksen dekonvoluutiossa vain karkeaa kudoserakenteiden segmentointia

seurauksena voi olla vääristymä arviointituloksessa. (Kleczek, Jaworek-Korjakowska & Gorgon 2020, 1.2.)



Kuva 6. HE-värjätyn kudoksen tumien segmentointia eri menetelmillä (Kleczek, P., Jaworek-Korjakowska, J. & Gorgon, M. 2019).



Kuva 7. WSI-kuvan dekonvoluutio (Zheng, Y. ym. 2019).

7 POHDINTA

Viime vuosina diagnostinen patologia on kokenut digitalisaation myötä suuria muutoksia. Nämä muutokset mahdollistavat tekoälyn integroinnin patologiaan sekä työnkulun tehostamisen. Prosessissa tapahtuvat muutokset aiheuttavat uusia haasteita esimerkiksi kudoksen käsittelyssä, näytteiden laatuvaatimuksissa sekä digitoitujen näytelasien tallennuksessa ja tietoturvasa. (Fatima ym. 2024; Morrison, Harris-Birtill & Caie 2021.)

Hus Meilahden patologian laboratoriossa näytelaseja skannataan vuositasolla 600 000–700 000, joka tekee päivässä noin 2000–2500 lasia. Näytelasin digitoiminen korvaa perinteisen valomikroskoopin lähes täysin, mutta esimerkiksi huonolaatuiset leikkeet voidaan joutua katsomaan valomikroskoopilla tai skannaamaan uudestaan (HUS 2024). Fimlabin laboratoriossa tehdyn tutkimuksen mukaan skannattujen lasien fokusongelmista 84 % oli seurausta teknisesti huonolaatuisesta näytelasista, ja yleisin laatua heikentävä tekijä oli peitinlasissa esiintyvät epäpuhtaudet (Kinnari 2024).

Tekoälyn yleistymisen haasteena sosiaali- ja terveysalalla ovat datan laatu, määrä, yhdistettävyyden ja saatavuus, hyvinvointialueiden investointikyky sekä kyky hyödyntää ja rakentaa tekoälyratkaisuja. Lisäksi nykyisen lainsäädännön monimutkaisuus sekä tulevan lainsäädännön epävarmuus hidastavat tekoälyratkaisujen käyttöönottoa. (Digifinland 2024, 31.)

Artefaktien aiheuttamien laatuerojen hallinta on digipatologian ja tekoälyn käyttöönoton myötä entistäkin tärkeämmässä roolissa. Laatusyistä skannauksessa hylätyt näytelasit hidastavat prosessia ja aiheuttavat tarpeettomia kustannuksia. Digitoituun näytelasiin päätyneet artefaktit häiritsevät syväoppimiseen ja koneoppimiseen perustuvien työkalujen kouluttamista. Manuaalisen laadunhallintaprosessin subjektiivisuus tekee prosessista työläämpää sekä alttiin työntekijän sisäiselle ja välilliselle vaihtelulle. Automaattinen laadunhallintatyökalu voisi olla ratkaisu manuaalisen laadunhallinnan tuomiin ongelma-kohtiin. (Janowczyk, Zuo, Gilmore, Feldman & Madabhushi 2019.)

Kirjallisuuskatsauksen toteuttaminen avasi mahdollisuuden kehittää ammatillista osaamista monipuolisesti. Prosessi kehitti tunnistamaan, arvioimaan sekä hyödyntämään tieteellistä tietoa ja opetti kriittistä ajattelua, eettistä harkintaa sekä tiedon käsittelyn taitoja. Katsauksen eri vaiheissa oli tärkeää tarkastella, kuinka nämä ammatillisen osaamisen taidot olivat kehittyneet (Kangasniemi ym. 2013). Tämän kirjallisuuskatsausprosessin aikana ammatillisen osaamisen kehittymistä arvioitiin refleктоimalla tehtyjä havaintoja sekä analysoitiin oppimiskokemuksia suhteessa katsauksen tavoitteisiin. Kirjallisuuskatsauksessa tällaisen lähestymistavan hyödyntäminen tarjosi valmiuksia ja tuki bioanalytiikon ammatillista kehitystä. Tätä kuvailevaa kirjallisuuskatsausta voidaan hyödyntää bioanalytiikan opiskelijoiden opetukseen sekä kliinisen histologian prosessin ja digipatologian itseopiskeluun.

7.1 Jatkotutkimuskohteet

Merkittävin tekijä näytelasien värjäytyvyydessä on kudoksen valmistusprosessissa tapahtuva laboratorikohtainen vaihtelu, jonka seurauksena näytelasit eivät ole keskenään vertailukelpoisia. Laadunvalvontaa toteutetaan tyypillisesti arvioimalla näytelaseja manuaalisesti, jossa arvioijan visuaalisella kokemuksella on vaikutusta lopputulokseen. Tekoälyratkaisu näytelasien laadunvalvonnassa poistaisi subjektiivisesta arvioinnista aiheutuvan vaihtelun sekä yhdenmukaistaisi laadunvalvontaa. (Romanchikova ym. 2022.)

Artefaktit voivat vaikeuttaa patologian laskennallisten menetelmien suorituskykyä, joka saattaa johtaa epäluotettaviin tuloksiin. Artefaktien tunnistamiseen on kehitetty eri menetelmiin perustuvia sovelluksia, jotka tunnistavat näytelasilta esimerkiksi sumentuman tai kudoksen laskostuman. Edellä mainittujen laadunvalvonta- ja artefaktintunnistustyökalujen yhdistäminen nopeuttaisivat kliinisen patologian digitalisaatiota sekä kehittäisivät prosessin luotettavuutta.

Suurin hyöty digipatologiasta saadaan täysin digitalisoidussa laboratorioissa. Potentiaalisista hyödyistä huolimatta Suomessa digipatologiaa ei ole otettu täysipainoisesti käyttöön. Digipatologian täysimääräisen hyödyn tavoittamiseksi olisi syytä perehtyä syvemmin digitalisaatioon siirtymisen esteisiin.

LÄHTEET

Bancroft, J. D., Layton, C., & Suvarna, S. K. 2019. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. 8. painos. Elsevier.

DigiFinland 2024. Tekoäly hyvinvointialueilla: sosiaali- ja terveydenhuollon käytötapaukset ja kansallinen edistäminen. Esiselvitystyön loppuraportti, maaliskuu 2024. Luettavissa: https://digifinland.fi/wp-content/uploads/2024/03/DigiFinland_tekoaly_loppuraportti_210324.pdf Luettu: 21.3.2025.

Duenweg, S. R., Bobholz, S. A., Lowman, A. K., Stebbins, M. A., Winiarz, A., Nath, B., Kyereme, F., Iczkowski, K. A. & LaViolette, P. S. 2023. Whole slide imaging (WSI) scanner differences influence optical and computed properties of digitized prostate cancer histology. Journal of Pathology Informatics, 14, 100321. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 20.2.2025.

Dunn, C., Brettle, D., Cockroft, M., Keating, E., Revie, C. & Treanor, D. 2024. Quantitative assessment of H&E staining for pathology: development and clinical evaluation of a novel system. Diagnostic Pathology, 19, 42. Luettavissa: PubMed. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 12.2.2025.

Farahani, N., Parwani V. & Pantanowitz, L. 2015. Whole slide imaging in pathology: advantages, limitations, and emerging perspectives. Pathology and Laboratory Medicine International 2015: 7, s. 23–33 Luettavissa: ResearchGate. Luettu: 15.01.2025.

Fatemi, M. Y., Lu, Y., Diallo, A. B., Srinivasan, G., Azher, Z. L., Christensen, B. C., Salas, L. A., Tsongalis, G. J., Palisoul, S. M., Perreard, L., Kolling, F. W. 4th., Vaickus, L. J. & Levy, J. J. 2024. An initial game-theoretic assessment of enhanced tissue preparation and imaging protocols for improved deep learning inference of spatial transcriptomics from tissue morphology. Briefings in Bioinformatics 25, 6. Luettavissa: PubMed. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 13.2.2025.

Fatima, G., Alhmadi, H., Mahdi, A. A., Hadi, N., Fedako, J., Magomedova, A., Parvez, S. & Raza, A. M 2024. Transforming Diagnostics: A Comprehensive Review of

Advances in Digital Pathology. Cureus, 16, 10. Luettavissa: PubMed. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 21.3.2025.

Fragetta, F., L'Imperio, V., Ameisen, D., Carvalho, R., Leh,, S., Kiehl, T-R., Serbanescu, M., Racoceanu, D., Della Mea, V., Polonia, A. & Zerbe, N. 2021. Best Practice Recommendations for the Implementation of a Digital Pathology Workflow in the Anatomic Pathology Laboratory by the European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP). Diagnostics, 11, 11, s. 2167. Luettavissa: Oula-Finna. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 30.3.2025.

Franchet, C., Schwob, R., Batallon, G., Syrykh, C., Péricart, S., Frenois, F-X., Penault-Llorca, F., Lacroix-Triki, M., Arnould, L., Lemonnier, J., Alliot, J-M., Filleron, T. & Brousset, P. 2024. Bias reduction using combined stain normalization and augmentation for AI-based classification of histological images. Computers in Biology and Medicine, 171, 9. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 30.3.2025.

Giovagnoli, M. R. & Giansanti, D. 2021. Artificial Intelligence in Digital Pathology: What Is the Future? Part 1: From the Digital Slide Onwards. Healthcare, 9, s. 857. Luettavissa: MDPI Open Access Journals. Luettu: 17.01.2025.

Hanna, M. G., Ardon, O., Reuter, V. E., Sirintrapun, S. J., England, C., Klimstra, D. S. & Hameel, M. R. 2021. Integrating digital pathology into clinical practice. Modern Pathology, 35, 2, s. 152–164. Luettavissa: PubMed. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 12.2.2025.

Hanna, M.G., Reuter, V. M., Hameed, M. R., Tan, L. K., Chiang, S., Siegel, C., Hollman, T., Giri, D., Samboy, J., Moradel, C., Rosado, A., Otilano 3rd, J. R., England, C., Corsale, L., Stamelos, E., Yagi, Y., Schüffler, P. J., Fuch, T., Klimstra, D. S. & Sirintapun, S. J. 2019. Whole slide imaging equivalency and efficiency study: experience at a large academic center. Modern Pathology, 35, s. 152–164. Luettavissa: PubMed. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 12.2.2025.

Hoque, Md. Z., Keskinarkaus, A., Nyberg, P. & Seppänen, T. 2024. Stain normalization methods for histopathology image analysis: A comprehensive review and experimental comparison. Information Fusion, 102, 101997. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 30.2.2025.

Janowczyk, A., Zuo, R., Gilmore, M., Feldman & Madabhushi, A. 2019. HistoQC: An Open-Source Quality Control Tool for Digital Pathology Slides. *JCO Clin Cancer Inform*, 3, s. 1–7. Luettavissa: PubMed. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 21.3.2025.

Kangasniemi, M., Utriainen, K., Ahonen, S-M., Pietilä, A-M., Jääskeläinen, P. & Liikanen, E. 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus: eteneminen tutkimuskysymyksestä jäsennettyyn tietoon. *Hoitotiede*, 25, 4, s. 291–301. Luettavissa: Journal.fi. Luettu: 31.1.2025.

Kankkunen, P. & Vehviläinen-Julkunen, K. 2017. 3.–5. painos. Sanoma Pro Oy. Helsinki. E-kirja. Luettu: 31.1.2025.

Kanwal, N., Pérez-Bueno, F., Schmidt, A., Engan, K. & Molina, R. 2022. The Devil is in the Details: Whole Slide Image Acquisition and Processing for Artifacts Detection, Color Variation, and Data Augmentation: A Review. *IEEE Xplore*, 10, 4. Luettavissa: PubMed. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 30.2.2025.

Kassab, M, J., Başak, K., Demir, D., Keles, G, E. & Turan, M. 2024. FFPE++: Improving the quality of formalin-fixed paraffin-embedded tissue imaging via contrastive unpaired image-to-image translation. *Medical Image Analysis*, 91, 102992. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 30.3.2025.

Kinnari, A. 2024. Digitoitujen histologisten näytelasien fokusongelmat ja skannausvirheet. Opinnäytetyö. Oulun ammattikorkeakoulu, tietojenkäsittelyn tutkinto-ohjelma. Luettavissa: <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2024080124057> Luettu: 21.3.2025.

Kleczek, P., Jaworek-Korjakowska, J. & Gorgon, M. 2019. Science A novel method for tissue segmentation in high-resolution H&E-stained histopathological whole-slide images. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 79, 101686. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 12.2.2025.

Li, C., Li, X., Rahaman, Md., Li, X., Sun, H., Zhang, H., Zhang, Y., Li, X., Wu, J., Yao, Y. & Grzegorzeg, M. 2022. A Comprehensive Review of Computer-aided Whole slide Image Analysis: from Datasets to Feature Extraction, Segmentation, Classification and Detection Approaches. *Springer*, 55, s. 4809–4878 Luettavissa: Cornell University. Luettu: 20.01.2025.

Luhtala, S. 10.2.2025. Sairaalasolubiologi, FT. Etelä-Pohjanmaan hyvinvointialue. Sähköposti.

Mäkinen, M., Arola, J., Kholová, I., Kronqvist, P., Leivo, I., Mäyränpää, M., Paavonen, T., Pohjanen, V-M., Rauramaa, T., Ristimäki, A. & Sironen, Reijo. 2024. Patologia. Näytteiden käsittely laboratoriossa. Duodecim Oppiportti. E-kirja. Luettu: 22.01.2025.

Mäkinen, M., Arola, J., Kholová, I., Kronqvist, P., Leivo, I., Mäyränpää, M., Paavonen, T., Pohjanen, V-M., Rauramaa, T., Ristimäki, A. & Sironen, Reijo. 2024. Patologia. 2. uudistettu painos. Duodecim. Helsinki.

Mirtti, T. & Näpänkangas, J. 2020. Tekoäly patologian kudosleikkeiden tulkinnessa. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 136, 17, s. 1949–1954. Luettavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo15745> Luettu: 10.01.2025.

Morrison, D., Harris-Birtill, D. & Caie, P. D. 2021. Generative Deep Learning in Digital Pathology Workflows. American Journal Of Pathology, 191, 22. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 30.3.2025.

Nakagawa, K., Moukheiber, L., Celi, L. A., Patel, M., Mahmood, F., Gondim, D., Hoghart, M. & Levenson, R. 2023. AI in Pathology: What could possibly go wrong? Seminars in Diagnostic Pathology, 40, 2, s. 100–108. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 31.3.2025.

Nam, S., Chong, Y., Jung, C. K., Kwak, T-Y., Lee, J. Y., Park, J. R., Mi, J. & Go, H. 2020. Introduction to digital pathology and computer-aided pathology. Journal of Pathology and Translational Medicine, 54, 2, s. 125–134. Luettavissa: Oula-Finna. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 30.3.2025.

Niazi M.K.K., Parwani A.V. & Gurcan M.N. 2019. Digital pathology and artificial intelligence. The Lancet Oncology, 20, 5. Luettavissa: PubMed. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 14.01.2025.

O'Dowd, G., Young, B. & Woodford, P. 2014. Wheater's Functional Histology, A Text and Colour Atlas. 6. painos. Elsevier.

Pallua, J. D., Brunner, A., Zelger, B., Schirmer, M. & Haybaeck, J. 2020. The future of pathology is digital. *Pathology - Research and Practice*, 216, 9. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 31.3.2025.

Pantanowitz, L., Michelow, P., Hazelhurst, Kalra, S., Choi, C., Shah, S., Babaie, M. & Tizhoosh, H, R. 2020. A Digital Pathology Solution to Resolve the Tissue Floater Conundrum. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 145, 3. Luettavissa: PubMed. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 30.2.2025.

Philips 2024. Digital Pathology. PIPS 5.1 brochure. Luettavissa: [93261d5c241740cab41fad6b0122225f.pdf](https://www.philips.com/healthcare/pathology/pips-5.1-brochure) Luettu: 9.4.2025.

Puisto, S. 2024. Digitaalisuus on patologian kolmas vallankumous. Husari verkkolehti. Luettavissa: <https://www.hus.fi/husari/digitaalisuus-patologian-kolmas-vallankumous> Luettu: 21.3.2025.

Romanchikova M., Thomas S.A., Dexter A., Shaw M., Partarrieau I., Smith N., Venton J., Adeogun M., Brettle D. & Turpin R.J. 2022. The need for measurement science in digital pathology. *Journal of Pathology Informatics*, 13, 100157. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 24.3.2025

Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopiston julkaisuja. Luettavissa: <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-476-349-3> Luettu: 31.1.2025.

Salvi, M., U. Rajenda, A., Molinari, F. & Meiburger, K, M. 2021. The impact of pre- and post-image processing techniques on deep learning frameworks: a comprehensive review for digital pathology image analysis. *Computers in Biology and Medicine*, 128, 104129. Luettavissa: Oula-Finna. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 30.2.2025.

Sampias, C. & Rolls, G. 2025. H&E Staining Overview: A Guide to Best Practices. Leica Biosystems. Luettavissa: <https://www.leicabiosystems.com/knowledge-pathway/he-staining-overview-a-guide-to-best-practices/> Luettu: 8.2.2025.

Santosh, K. C., Sameer, A., Guru, D. S. & Dey, N. 2019. *Medical Imaging: Artificial Intelligence, Image Recognition, and Machine Learning Techniques*. New York: CRC Press. E-kirja. Luettu: 13.01.2025.

Shidan, W., Donghan, M. Y., Ruichen, R., Xiaowei, Z. & Guanghua X. 2019. Pathology image analysis using segmentation deep learning algorithms. *The American Journal of Pathology*. 189, 9, s. 1686–1698. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 29.3.2025.

Shields, V. D. C. & Heinbockel, T. 2018. Introductory Chapter: Histological Microtechniques. Intechopen. E-kirja. Luettu: 17.1.2025.

Stacke, K. 2022. Deep learning for digital pathology in limited data scenarios. Thesis For the Degree of Doctor of Philosophy. Linköping University. Luettavissa: <https://ebookcentral-proquest-com.ezp.oamk.fi:2047/lib/oamk-ebooks/reader.action?docID=30180209&ppg=25>. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 10.01.2025.

Stathonikos, N., Nguyen, T. Q., Spoto, C. P., Verdaasdonk, M. A. M. & van Diest, P. J. 2019. Being fully digital: perspective of a Dutch academic pathology laboratory. *Histopathology*, 75, 5, s. 621–635. Luettavissa: PubMed. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 12.2.2025.

Taqi, S. A., Sami, S. A., Sami, L. B. & Zaki, S. A 2018. A review of artifacts in histopathology. *Journal Of Oral & Maxillofacial Pathology*, 22, 2, s. 279. Luettavissa: PubMed. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 20.3.2025.

Tolonen, T., Näpänkangas, J. & Isola, J. 2015. Kliininen patologia virtuaalimikroskopian kynnyksellä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 131, 21, s. 1981–1986. Luettavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo12517> Luettu: 10.01.2025.

Tolonen, T., Näpänkangas, J. & Isola, J. 2024. Teoksessa Mäkinen, M. (toim.). *Patologia. Digitaalisen patologian nykytila ja tulevaisuus*. Kustannus Oy Duodecim. E-kirja. Luettu: 22.01.2025.

Tosta, T. A. A., de Faria, P, R., Neves, L. A. & do Nascimento, M. Z. 2019. Color normalization of faded H&E-stained histological images using spectral matching. *Computers in Biology and Medicine*, 111, 6. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 30.2.2025.

Vartiainen, P. 2023. Histologisen leikkkeen optimointi digitaliseen patologiaan. Opinnäytetyö. Metropolia ammattikorkeakoulu, bioanalytiikan tutkinto-ohjelma. Luettavissa: <https://urn.fi/URN:NBN:fi:amk-2023113033230> Luettu: 30.2.2015.

Vilkka, H. 2023. Kirjallisuuskatsaus metodina, opinnäytetyön osana ja tekstilajina. Helsinki: Art House. E-kirja. Luettu: 10.12.2024.

Williams, J. M., Noack, J, Zeuthen, M.C, Necip, F. & Qvist, C. 2023. Introducing Digital Pathology in Fast-Frozen Section by Validating the Whole Slide Imaging Scanner Slideview VS200 Research Slide Scanner. Research Square. Luettavissa: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2465917/v1> Luettu: 13.01.2025.

Zheng, Y, Jiang, Z., Zhang, H., Xie, F., Shi, J., & Xue, C. 2019. Adaptive color deconvolution for histological WSI normalization. Computer Methods and Programs in Biomedicine 170, s. 110. Luettavissa: ScienceDirect Elsevier. Vaatii käyttöoikeuden. Luettu: 8.4.2025.

LIITTEET

Liite 1 Hakulausekkeet, -kriteerit ja -tulokset

Liite 2 Kirjallisuuskatsauksen aineiston arviointi

HAKULAUSEKKEET, -KRITERIT JA-TULOKSET

LIITE 1

Tietokanta/ lähde	Hakulauseke	Tulokset	Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit	Alustavasti valitut tulokset Hyväksytyt aineistot ilman päällekkäisiä (n)
Finna	WSI OR "digitaalinen näytelasi" OR "koko dian" OR digilasi*OR virtuaali* OR digipatolog* AND Kaikki osumat:histologi* OR kudosis* OR kudoksen OR leike*	28	Vapaa kokoteksti, kieli: suomi, 2019-2025. Vertaisarvioitu tutkimus, aiheeseen liittyvä opinnäytetyö, väitöskirja tai muuten sopiva aineisto. Käsittelee histologisen näytteen ja	Julkaistu ennen vuotta 2019. Aineisto ei auta vastaamaan tutkimuskysymyksiin tai on muuten epäsopiva. Aihepiiri ei käsittele histologisen näytteen tai näytelasin laatua tai ei ole muuten	Alustava=3 n=2

			näytelasin laatua tai muuten sopiva.	sopiva. Julkaistu muilla kielillä	
Oulafinna	((("biomedical laboratory scientist" OR "laboratory technician" OR "laboratory assistant" OR "laboratory worker" OR "medical laboratory technologist" OR laboratorial) AND ("tissue sample" OR "tissue sampling" OR "clinical histology" OR "clinical pathology" OR "histological process" OR "tissue preparation" OR "specimen preparation") AND (WSI OR whole slide imaging OR "virtual microscopy" OR "digital slide"))	66	Vapaa kokoteksti, kansainväliset e-artikkelit ja kirjat. open access, 2019-2025. Vertaisarvioitu tutkimus, aiheeseen liittyvä opinnäytetyö, väitöskirja tai muuten sopiva aineisto. Käsittelee histologisen näytteen ja näytelasin laatua tai muuten sopiva.	Julkaistu ennen vuotta 2019. Aineisto ei auta vastaamaan tutkimuskysymyksiin tai on muuten epäsopiva. Aihepiiri ei käsittele histologisen näytteen tai näytelasin laatua tai ei ole muuten sopiva.	Alustava=5 n=3

PubMed	((("laboratory technician" OR "laboratory assistant" OR "laboratory worker" OR "medical laboratory technologist" OR laboratorial) AND ("tissue sample" OR "tissue sampling" OR "clinical histology" OR "clinical pathology" OR "histological process" OR "tissue preparation" OR "specimen preparation") AND (WSI OR whole slide imaging OR "virtual microscopy"))	41	Vapaa kokoteksti, kieli: englanti, ihmiset. 2019-2025. Vertaisarvioitu tutkimus, aiheeseen liittyvä opinnäytetyö, väitöskirja tai muuten sopiva aineisto. Käsittelee histologisen näytteen ja näytelasin laatua tai muuten sopiva.	Julkaistu ennen vuotta 2019. Aineisto ei auta vastaamaan tutkimuskysymyksiin tai on muuten epäsopiva. Aihepiiri ei käsittele histologisen näytteen tai näytelasin laatua tai ei ole muuten sopiva. Julkaistu muilla kielillä.	Alustava=14 n=6
Science Direct Elsevier	Find articles with these terms (issue OR error OR quality OR implementing OR validation OR pitfalls) AND (WSI OR "whole slide imaging" OR "virtual microscopy")	126	Vapaa kokoteksti, kieli: englanti.. 2019-2025. Vertaisarvioitu tutkimus, aiheeseen liittyvä opinnäytetyö,	Julkaistu ennen vuotta 2019. Aineisto ei auta vastaamaan tutkimuskysymyksiin tai on muuten epäsopiva. Aihepiiri	Alustava=18 n=8

	Title, abstract or author-specified keywords ("tissue sample" OR "tissue sampling" OR "clinical histology" OR "clinical pathology" OR "histological process" OR "tissue preparation" OR "specimen preparation")		väitöskirja tai muuten sopiva aineisto. Käsittelee histologisen näytteen ja näytelasin laatua tai muuten sopiva.	ei käsittele histologisen näytteen tai näytelasin laatua tai ei ole muuten sopiva. Julkaistu muilla kielillä.	
Manuaalinen haku	Artikkeleiden lähdeluetteloista valittuja artikkeleita. Laboratorioiden työohjeet ja koulutusmateriaali.	5	Vapaa kokoteksti, kieli:englanti, suomi.Vertaisarvioitu tutkimus, aiheeseen liittyvä opinnäytetyö, väitöskirja tai muuten sopiva aineisto. Käsittelee histologisen näytteen ja näytelasin laatua tai muuten sopiva.		n=5

Yhteensä (Päällekkäiset tulokset)		165			Alustava= 45 (2) n=24
--	--	-----	--	--	--------------------------

Kriteeri Asteikko: K=kyllä H=heikko E=ei raportoitu EA=ei arvioitu	Tarkoitus ja tavoite on esitetty selkeästi	Tutkimusasetelma on kuvattu asianmukaisesti	Tutkimusmenetelmät ovat tarkoituksenmukaisia	Viitekehys on selkeä	Tutkimuksen rajoitukset on esitetty	Tutkimuksen johtopäätökset on tuotu esiin
Bancroft, J. D., Layton, C., & Suvarna, S. K. 2019.	EA	EA	EA	EA	EA	EA
Duenweg, S. R., Bobholz, S. A.,	K	K	K	K	K	K

Lowman, A. K., Stebbins, M. A., Winiarz, A., Nath, B., Kyereme, F., Iczkowski, K. A. & LaViolette, P. S. 2023.						
Dunn, C., Brettle, D., Cockroft, M., Keating, E., Revie, C. & Treanor, D. 2024.	K	K	K	K	K	K
Fatemi, M. Y., Lu, Y., Diallo, A. B., Srinivasan, G., Azher, Z. L., Christensen, B. C., Salas, L. A., Tsongalis, G. J., Palisoul, S. M.,	K	K	K	K	K	K

Perreard, L., Kolling, F. W. 4th., Vaickus, L. J. & Levy, J. J. 2024.						
Fragetta, F., L'Imperio, V., Ameisen, D., Carvalho, R., Leh,, S., Kiehl, T- R., Serbanescu, M., Racoceanu, D., Della Mea, V., Polonia, A. & Zerbe, N. 2021	K	K	K	K	K	K
Franchet, C., Schwob, R., Batallon, G., Syrykh, C., Péricart, S.,	K	K	K	K	K	K

<p>Frenois, F-X., Penault-Llorca, F., Lacroix-Triki, M., Arnould, L., Lemonnier, J., Alliot, J-M., Filleron, T. & Brousset, P. 2024.</p>						
<p>Hanna, M.G., Reuter, V. M., Hameed, M. R., Tan, L. K., Chiang, S., Siegel, C., Hollman, T., Giri, D., Samboy, J., Moradel, C., Rosado, A., Otilano 3rd, J. R.,</p>	K	K	K	K	K	K

England, C., Corsale, L., Stamelos, E., Yagi, Y., Schüffler, P. J., Fuch, T., Klimstra, D. S. & Sirintapun, S. J. 2019.						
Hoque, Md. Z., Keskinarkaus, A., Nyberg, P. & Seppänen, T. 2024.	K	K	K	K	K	K
Kanwal, N., Pérez-Bueno, F., Schmidt, A., Engan, K. & Molina, R.2022.	K	K	K	K	K	K

Kassab, M, J., Başak, K., Demir, D., Keles, G, E. & Turan, M. 2024.	K	K	K	K	K	K
Kinnari, A. 2024.	K	K	K	K	K	K
Kleczek, P., Jaworek- Korjakowska, J. & Gorgon, M. 2019.	K	K	K	K	K	K
Luhtala, S. 10.2.2025.	K	E	E	K	E	E
Morrison, D., Harris-Birtill, D. & Caie, P. D. 2021.	K	K	K	K	H	K
Nakagawa, K., Moukheiber, L., Celi, L. A., Patel,	K	K	K	K	K	K

M., Mahmood, F., Gondim, D., Hoghart, M. & Levenson, R. 2023.						
Nam, S., Chong, Y., Jung, C. K., Kwak, T-Y., Lee, J. Y., Park, J. R., Mi, J. & Go, H. 2020.	K	K	K	K	K	K
Pantanowitz, L., Michelow, P., Hazelhurst., Kalra, S., Choi, C., Shah, S., Babaie, M. & Tizhoosh, H, R. 2020.	K	K	K	K	K	K

Salvi, M., U. Rajenda, A., Molinari, F. & Meiburger, K, M. 2021.	K	K	K	K	K	K
Sampias, C. & Rolls, G. 2025.	EA	EA	EA	EA	EA	EA
Stathonikos, N., Nguyen, T. Q., Spoto, C. P., Verdaasdonk, M. A. M. & van Diest, P. J. 2019.	K	K	K	K	K	K
Taqi, S. A., Sami, S. A., Sami, L. B. & Zaki, S. A 2018.	K	K	K	K	K	K

The future of pathology is digital	K	K	K	K	K	K
Tosta, T. A. A., de Faria, P, R., Neves, L. A. & do Nascimento, M. Z. 2019.	K	K	K	K	K	K
Vartiainen, P. 2023.	K	K	K	K	K	K